

**PENGARUH ADENOTONSILEKTOMI
PADA ANAK ADENOTONSILITIS KRONIS
OBSTRUKTIF
TERHADAP IMUNITAS.**

Yang terhormat,
Ketua dan para anggota Dewan Penyantun,
Rektor / Ketua Senat, Sekretaris dan para anggota Senat Universitas
Sebelas Maret,
Para Guru Besar Tamu,
Para Pejabat Sipil dan Militer,
Para Direktur Rumah Sakit Pemerintah maupun Swasta, di
Surakarta dan sekitarnya,
Para Kepala UPT, Ketua Jurusan, Ketua Laboratorium dan Ketua
Program Studi di lingkungan Universitas Sebelas Maret,
Para sejawat Staf Edukatif, Administrasi, Mahasiswa dan segenap
Tamu Undangan yang saya muliakan.

Assalamu'alaikum Wr.Wb.

Selamat pagi dan Salam sejahtera bagi kita semua.

Mengawali pidato pengukuhan saya pagi ini , marilah bersama kita panjatkan puji syukur ke hadirat Allah SWT, yang telah melimpahkan rahmat, taufik dan hidayah Nya , sehingga kita dapat berkumpul di Auditorium Universitas Sebelas Maret dalam keadaan sehat wal afiat, untuk menghadiri sidang Senat Terbuka dengan

acara pengukuhan saya sebagai Guru Besar Ilmu Penyakit Telinga Hidung dan Tenggorok di Fakultas Kedokteran Universitas Sebelas Maret (UNS).

Perkenankanlah pagi ini saya menyampaikan pandangan saya tentang hubungan antara operasi tonsil dan adenoid terhadap imunitas pada anak . Pandangann tersebut saya tuangkan dalam pidato pengukuhan saya dengan judul :

PENGARUH ADENOTONSILEKTOMI
PADA ANAK ADENOTONSILITIS KRONIS
OBSTRUKTIF
TERHADAP IMUNITAS.

PENDAHULUAN

Beberapa Pengertian tentang Tonsil dan adenoid.

Hadirin yang saya muliakan,

Tonsil (amandel) dan adenoid (amandel belakang hidung) merupakan bagian dari sistem daya pertahanan tubuh manusia. Semua orang sejak dari kecil sampai dewasa mempunyai tonsil dan adenoid. Hanya dalam kondisi tertentu tonsil dapat dipertimbangkan untuk diambil (operasi).

Adenotonsilektomi merupakan tindakan operasi pengambilan tonsil dan adenoid. Adenotonsilitis kronis obstruktif merupakan peradangan dari tonsil dan adenoid yang lama dan menimbulkan gangguan sumbatan jalan udara pernapasan.

Imunitas adalah daya ketahanan tubuh yang dimaknai dari beberapa komponen imunitas. Ini merupakan keadaan kearah mana imunitas dapat menimbulkan kelainan atau gejala penyakit.

Sampai sekarang masih banyak masyarakat mempertanyakan tentang perlunya tindakan operasi tonsil dan adenoid, mengingat bahwa tonsil dan adenoid merupakan bagian dari sistem pertahanan tubuh (Solopos Minggu , 2004). Namun beberapa penelitian telah menunjukkan terjadi perbaikan klinis pasca operasi.

Latar Belakang

Sampai saat ini penderita adenotonsilitis kronis masih banyak memberikan dampak berupa infeksi yang berulang sebesar 60%. Selain itu pada adenotonsilitis kronis terjadi gejala obstruksi jalan napas atas (Paradise *et al*, 2003), yang sering terjadi pada malam hari (Onal *et al*, 1986; Spabis, 1994; Lamberg, 2001).

Adenotonsilitis kronis yang disertai obstruksi pada malam hari disebut sebagai *obstructive sleep apnea syndrome* (OSAS) (Suen *et al*,1995; Adams, 1997; Cowan and Hibbert, 1997; Ischizuka *et al*, 1997). Adenoid dan tonsil yang beradang kronis disertai obstruksi dinamakan adenotonsilitis kronis obstruktif ATKO (Jensen *et al*, 1991; Salah *et al*, 2001). Obstruksi yang disertai peradangan kronis bagaikan lingkaran setan (*circulus visiosus*). Proses peradangan oleh infeksi dapat menimbulkan pembesaran tonsil, sedangkan pembesaran tonsil dan adenoid dapat mengakibatkan obstruksi jalan napas atas. Obstruksi jalan napas terutama yang terjadi waktu tidur dapat menyebabkan hipoksia. Kondisi hipoksia tersebut dapat menurunkan ketahanan imunologis (Lamberg *et al*, 2001; Paradise *et al*, 2003). Salah satu cara mengatasi obstruksi akibat ATKO yaitu dengan adenotonsilektomi (ATE). Namun ATE sampai sekarang masih dipertanyakan masyarakat. Pertanyaan tersebut terletak pada sudut pandang bahwa adenoid dan tonsil adalah sistem ketahanan tubuh imunologis, sedangkan pembesaran adenoid dan tonsil dapat menyebabkan kondisi hipoksia (Paradise *et al*, 2002; 2003). Prusek *et al* (1991) dan Friday *et al* (1992) melaporkan penurunan imunitas pasca ATE. Sedangkan Paulussen *et al* (2000) mendapatkan modulasi peningkatan imunitas seluler dan humoral. Namun Sampai saat ini mekanisme modulasi imunitas pasca ATE belum diketahui dengan jelas.

Penetapan tindakan ATE yang kurang tepat dapat merugikan penderita. Penderita yang mengalami penanganan lambat dapat menyebabkan infeksi yang berulang dan gangguan hipoksia (Jensen *et al*, 1991; Paradise *et al*, 2002). Berbagai penulis lain juga

melaporkan, bahwa adenotonsil hipertrofi dapat menyebabkan obstruksi (Goodman *et al*, 1976; Franz and Mennicken, 1977; Harrington, 1978; Skevas *et al*, 1978; Van Somoren *et al*, 1990; Eike and Jorgense, 1994; Battistini *et al*, 1998; Litman *et al*, 1998). Gangguan hipoksia dapat menurunkan imunitas tubuh, sehingga rentan terkena penyakit infeksi (Klokke *et al*, 1993; Ohga *et al*, 2003). Peningkatan frekuensi sakit pada penderita dapat mengganggu pertumbuhan dan perkembangan terutama pada masa anak (Paradise *et al*, 2002; 2003).

Tindakan ATE sering dilakukan oleh spesialis THT di Indonesia. Data selama tahun 2002 di RSUD dr. Moewardi Surakarta telah dilakukan tindakan ATE dan Tonsilektomi (TE) sebanyak 220 di antara 501 tindakan atau operasi THT yang lain. Lebih dari 65% penderita yang dilakukan tindakan ATE atau TE berumur antara 2 sampai 15 tahun (RSUD dr. Moewardi, 2002). Adenoid dan tonsil yang membesar dapat menyebabkan obstruksi dan secara fisiologis dapat mengganggu fungsi pernapasan dan proses menelan. Atas dasar pertimbangan ini maka penderita ATKO perlu dilakukan tindakan ATE. Apabila penderita ATKO tidak dilakukan ATE maka akan menurunkan kualitas hidup anak. Tindakan ATE dilakukan atas dasar indikasi klinis dan kasus demi kasus (Bicknell, 1994). Selama ini indikasi tindakan ATE berdasar atas hasil pemeriksaan klinis. Dengan demikian dasar pertimbangan dilakukan ATE masih bersifat subjektif. Gejala obstruksi menghilang setelah dilakukan tindakan ATE (Franz and Mennicken, 1977; Harrington, 1978; Skevas *et al*, 1978).

ATKO dapat menyebabkan kondisi hipoksi. Kondisi hipoksi dapat memodulasi sel imunokompeten (Eike and Jorgensen, 1994; Albert, 1997; Battistini *et al*, 1998; Paradise *et al*, 2003). Hipoksi sebagai stresor akan merangsang monosit atau makrofag mengeluarkan IL-1 β lebih banyak (Hempel *et al*, 1996). Selanjutnya IL-1 β merangsang Th1 untuk mengeluarkan IFN- γ . IFN- γ sebagai *MAF* (*macrophage activating factor*) akan meningkatkan kemampuan makrofag untuk memproses dan menghancurkan imunogen. Di sisi lain peningkatan aktivitas makrofag tersebut juga dapat merusak sel dan jaringan, sehingga dapat menimbulkan nekrosis (*delayed type hypersensitivity*). Pasca tindakan ATE, diharapkan stresor hipoksi hilang, sehingga IL-1 β akan menurun. Atas dasar manfaat tindakan ATE yang belum terungkap jelas tersebut diatas, maka masih perlu kajian lebih lanjut.

Pendekatan psikoneuroimunologi yang melihat stresor hipoksia sebagai faktor pencetus penurunan ketahanan tubuh imunologis dapat digunakan untuk tolok ukur keberhasilan ATE. Penurunan ketahanan tubuh imunologis karena hipoksi akan dilihat sebagai proses modulasi yang komplementatif dari berbagai variabel respons imun dalam satu paradigma psikoneuroimunologi. Pada penelitian di bidang imunopatobiologi telah mengkaji keseimbangan respons imun sampai pada pembahasan limfosit pada tingkat subpopulasi Th1 dan Th2. Identifikasi aktivitas Th1 dan Th2 telah diamati dari modulasi sitokin yang dihasilkan. Beberapa sitokin dapat saling berinteraksi satu dengan yang lain secara kompleks baik yang berfungsi sebagai imunostimulator maupun berfungsi inhibitor. Dalam penelitian imunopatobiologi saat ini, pembahasan sitokin

yang dihasilkan sel imunokompeten dilakukan secara menyeluruh melalui berbagai indikator sitokin, hormon dan polipeptida (Putra, 1999). Atas dasar paradigma psikoneuroimunologi, maka tindakan ATE pada anak dengan ATKO diharapkan menghilangkan kondisi hipoksi yang akan memperbaiki modulasi imunitas. Kajian dengan paradigma psikoneuroimunologi ini lebih difokuskan pada modulasi imunitas berdasarkan konsep Th1 dan Th2.

Rumusan Masalah

Hadirin yang saya muliakan

Bagaimana pengaruh tindakan ATE terhadap modulasi imunitas pada anak dengan ATKO ?

Tujuan Penelitian

Tujuan umum

Tujuan umum penelitian saya adalah untuk menjelaskan mekanisme modulasi imunitas akibat pengaruh tindakan ATE pada anak dengan ATKO atas dasar paradigma psikoneuroimunologi yang berkonsep Th1 dan Th2.

Tujuan khusus

Adapun tujuan khusus penelitian saya adalah:

1. Membuktikan imunitas pasca ATE pada anak dengan ATKO.
2. Mendapatkan data modulasi imunitas pasca ATE pada anak dengan ATKO.
3. Mendapatkan variabel pembeda antar kelompok modulasi imunitas pasca ATE pada anak dengan ATKO.
4. Mendapatkan mekanisme pola modulasi imunitas akibat pengaruh tindakan ATE pada anak dengan ATKO.

Manfaat Penelitian

Manfaat teoritis

Manfaat penelitian secara teoritis meliputi:

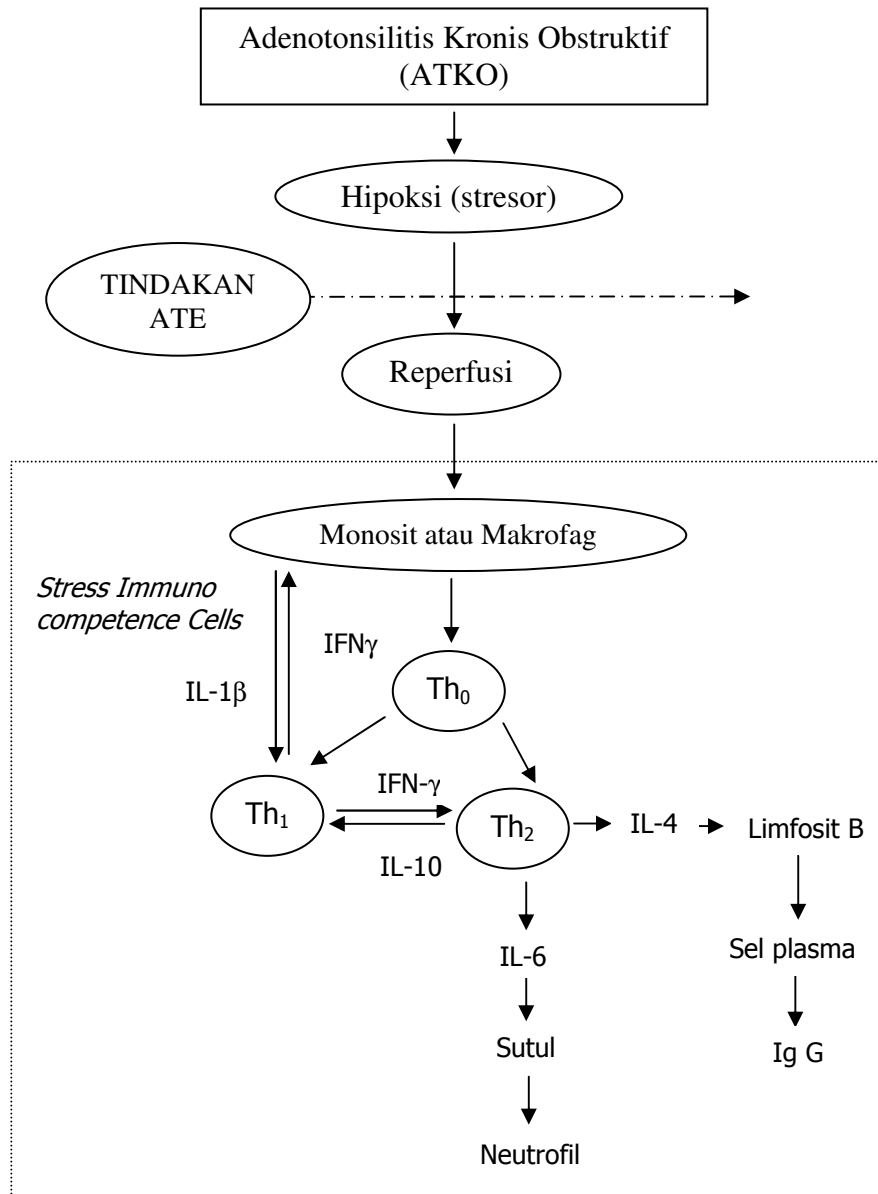
1. Mendapatkan teori mekanisme hipoksia dalam menimbulkan modulasi imunitas khususnya pada anak dengan ATKO.
2. Sebagai dasar kajian lanjutan tentang pengaruh kondisi hipoksia terhadap modulasi imunitas.

Manfaat aplikatif (terapan, praktis)

Adapun manfaat praktis dari penelitian saya meliputi:

1. Memberikan asupan pertimbangan yang menyangkut tindakan ATE pada anak dengan ATKO.
2. Memberikan asupan yang terkait dengan pengelolaan penderita ATKO yang menjalani rawat inap.

KERANGKA KONSEPTUAL DAN HIPOTESIS PENELITIAN



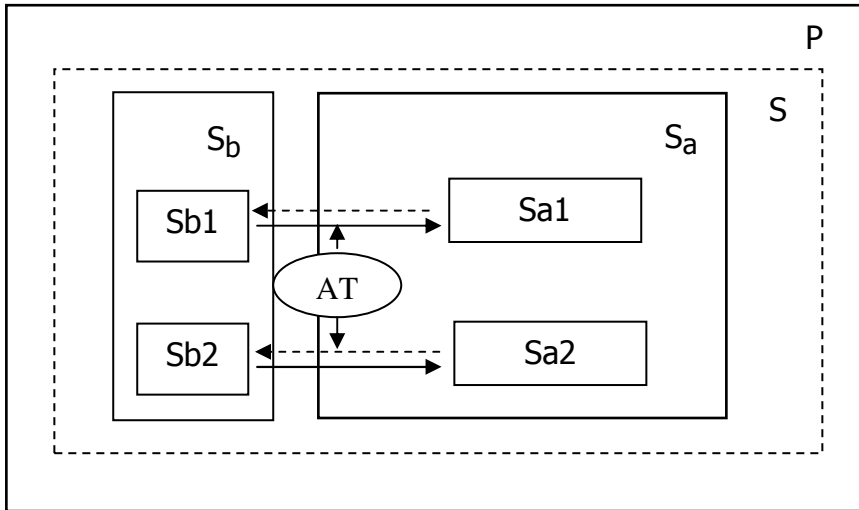
Gambar 1 Kerangka Konseptual

METODE PENELITIAN

Jenis dan Rancangan Penelitian

Jenis penelitian saya adalah *Retrospective Cohort* dengan rancangan *nested case-control*.

Adapun skema rancangan penelitian adalah sebagai berikut:



Keterangan :

←----- = penelusuran data
-----→ = pengaruh ATE

P : Populasi penderita

ATE : Perlakuan / tindakan adenotonsilektomi

S : Sampel penelitian

S_b : Sampel sebelum / pra paparan

S_a : Sampel sesudah /pasca paparan

S_{b1} : Sampel sebelum/pra paparan kelompok 1

S_{b2} : Sampel sebelum/pra paparan kelompok 2

S_{a1} : Sampel sesudah/pasca paparan kelompok 1

S_{a2} : Sampel sesudah/pasca paparan kelompok 2

Populasi, Sampel, Besar Sampel dan Teknik Pengambilan Sampel

Populasi

Populasi adalah anak dengan ATKO.

Sampel

Sampel penelitian saya adalah populasi yang memenuhi kriteria perlakuan (*accessible sampling*) yaitu penderita anak dengan ATKO yang berobat di poliklinik Bagian / SMF Ilmu Penyakit THT Fakultas Kedokteran UNS / RSUD dr. Moewardi Surakarta periode Pebruari 2002 sampai September 2002 .

Kriteria sampel penelitian sebagai berikut:

a. Kriteria inklusi

1. Adenoid membesar (rasio $A-N \geq 0,72$).
2. Tonsil membesar (T2,T3) berbenjol-benjol, muara kripte melebar dengan detritus positip.
3. Penderita laki-laki .
4. Umur 5 – 15 tahun.
5. Berat badan dalam batas normal.
6. Status kesehatan berdasarkan hasil laboratorium dalam batas normal yang meliputi eritrosit, hemoglobin, Hct, jumlah lekosit, trombosit, waktu pembekuan dan waktu perdarahan, fungsi hati (SGOT/SGTP), fungsi ginjal (kreatinin) dan total protein.
7. Orang tua / keluarga menyetujui ikut serta dalam penelitian dengan menandatangani surat pernyataan (*informed consent*).

b. Kriteria eksklusi

Kriteria eksklusi adalah:

1. Terdapat kelainan lain yang menyebabkan sumbatan hidung, misal polip, septum deviasi, tumor.
2. Hal yang menyebabkan perubahan modulasi imunitas, misal rinitis alergika, asma, dermatitis atopik, diabetes melitus.
3. Kontra indikasi ATE, misal kelainan pembekuan darah.

Besar sampel

Penentuan besar sampel berdasarkan penghitungan besar sampel menurut Hulley *et al*, (1988) dengan menggunakan α (*one tailed*) sebesar 0,05 dan β sebesar 0,20 dengan ekspektasi 0,90. Dari tabel diperkirakan besar sampel adalah minimal 15.

Teknik pengambilan sampel

Teknik pengambilan sampel adalah semua penderita anak dengan ATKO yang memenuhi kriteria sampel (*purposive sampling*).

Variabel Penelitian

Variabel paparan (bebas)

Variabel paparan (bebas) dalam penelitian saya adalah tindakan ATE.

Variabel *outcome* (terikat)

Variabel penelitian saya adalah komponen modulasi imunitas. Komponen modulasi imunitas yang diperiksa menggambarkan konsep modulasi imunitas Th1 dan Th2 seperti berikut ini:

1. Monosit, neutrofil untuk imunitas alami atau non spesifik.
2. $\text{IFN}\gamma$, $\text{IL-1}\beta$ untuk imunitas spesifik seluler (mewakili Th1).
3. IL-10, IgG untuk imunitas spesifik humoral (mewakili Th2).

Variabel kendali (inklusi dan eksklusi)

Variabel kendali (inklusi dan eksklusi) meliputi jenis kelamin, pemberian terapi antibiotika analgetika.

Variabel moderator (inklusi dan eksklusi)

Variabel moderator (inklusi dan eksklusi) meliputi umur, berat badan, rasio A-N, hemoglobin, leukosit, eritrosit, trombosit, waktu pembekuan dan waktu perdarahan, Hct, fungsi hati (SGOT/SGPT), fungsi ginjal (kreatinin), total protein plasma.

HASIL PENELITIAN

Data Variabel Moderator

Hadirin yang saya muliakan,

Data variabel moderator pada penelitian terdapat pada tabel 1 di bawah ini.

Tabel 1 Analisis Data Variabel Moderator

No	Variabel	N	Rerata	Simpang Baku	KV
1.	Hb	15	12,253	0,555	4,529
2.	Eritrosit	15	4,6527	0,3489	7,498
3.	Lekosit	15	7,4600	1,7678	23,697
4.	SGOT	15	31,33	19,40	61,921
5.	SGPT	15	15,73	10,19	64,780
6.	Kreatinin	15	0,627	0,0961	15,311
7.	Total Protein	15	7,100	0,458	6,450
8.	Albumin	15	4,193	0,294	7,011
9.	Hct-pra	15	36,960	1,741	4,710
10.	Hct-pasca	15	37,240	1,5056	4,042
11.	Rasio A-N	15	0,8047	0,0935	11,619
12.	Berat badan	15	19,07	7,16	37,545

Keterangan satuan Tabel 5.1:

- Hb (gr/dL)
- Eritrosit ($10^6 \mu\text{L}$)
- SGOT (μL)
- SGPT (μL)
- Kreatinin (mg/dL)
- Total protein (g/dL)
- Albumin (g/dL)
- Hct (%)
- Berat badan (kg)

KV (Koefisien Variasi / Koefisien Relatif Standard Deviasi)

$$KV = \frac{SD}{X} \times 100\%$$

Untuk mengetahui apakah kondisi pra ATE merupakan keadaan homogen, dilakukan uji IIDN (SPSS-10). Seluruh hasil uji IIDN tersebut didapatkan masih dalam batas garis *confidence limits* (dalam batas normal). Dengan demikian kondisi awal pra ATE dalam kondisi sama (homogen).

Data Variabel Tergantung

Data variabel tergantung pada penelitian terdapat pada tabel 5.2 di bawah ini.

Tabel 2 Data Variabel Tergantung (Komponen Modulasi Imunitas) pra ATE (dalam ribuan)

No	Variabel	N	Pra ATE		
			Rerata	Simpang Baku	KV
1.	Neutrofil	15	3,49057	1,24368	35,629
2.	Monosit	15	519,652	142,3402	27,391
3.	IFN- γ	15	4,14368	4,07259	98,283
4.	IL-1 β	15	1,06125	0,78812	74,266
5.	IL-10	15	4,57778	2,13361	46,607
6.	IgG	15	1234,813	263,4341	21,334

Data telah dikoreksi volume plasma (Hct)

Keterangan tabel 5.2

Satuan untuk:

- Neutrofil (μL)
- Monosit (μL)
- IFN- γ (pg/dL)
- IL-1 β (pg/dL)
- IL-10 (pg/dL)
- IgG (mg/dL)

KV (Koefisien Variasi / Koefisien Relatif Standard Deviasi)

$$\text{KV} = \frac{\text{SD}}{\text{X}} \times 100\%$$

Tabel 3 Data Variabel Tergantung (Komponen Modulasi Imunitas) Pasca ATE (dalam ribuan)

No	Variabel	N	Pasca ATE		
			Rerata	Simpangan Baku	KV
1.	Neutrofil	15	3,32172	0,98567	29,673
2.	Monosit	15	354,8816	203,4122	57,318
3.	IFN- γ	15	4,19812	3,06640	73,042
4.	IL-1 β	15	1,45498	2,12837	146,281
5.	IL-10	15	4,15106	1,74764	42,101
6.	IgG	15	1196,453	208,5431	17,430

Data telah dikoreksi volume plasma (Hct)

Keterangan tabel 5.3

Satuan untuk:

- a. Neutrofil (μL)
- b. Monosit (μL)
- c. IFN- γ (pg/dL)
- d. IL-1 β (pg/dL)
- e. IL-10 (pg/dL)
- f. IgG (mg/dL)

KV (Koefisien Variasi / Koefisien Relatif Standard Deviasi)

$$KV = \frac{SD}{X} \times 100\%$$

Hasil Analisis *Cluster* Modulasi Imunitas Pasca ATE

Hadirin yang saya muliakan,

Hasil analisis *Cluster* terhadap imunitas pasca ATE didapatkan dua kelompok imunitas (data pada tabel 4). Adapun jumlah hasil pengelompokkan pada kondisi imunitas pasca ATE meliputi kelompok-1 sebanyak 5 sampel dan kelompok-2 sebanyak 10 sampel yang dapat dilihat pada tabel berikut ini:

Tabel 4 Hasil *Cluster* Pasca ATE

Jumlah sampel	Kelompok	
	1	2
	5 (33 %)	10 (67%)

Hasil uji Manova antar kelompok tersebut didapatkan perbedaan bermakna (Wilks' Lambda, F hitung = 0,199, p = 0,017). Dengan demikian kondisi imunitas antara kedua kelompok pasca ATE adalah tidak sama.

Hasil Uji Beda Modulasi Imunitas Antar Kelompok Hasil *Cluster* Pasca ATE

Adanya dua kelompok imunitas hasil analisis *Cluster* pada kondisi pasca ATE, maka langkah selanjutnya adalah identifikasi perubahan imunitas antara imunitas pra dan pasca ATE. Hasil perubahan imunitas yang diberi istilah modulasi imunitas didapatkan atas dasar selisih antara data pra dengan pasca ATE tiap sampel. Data modulasi imunitas kedua kelompok hasil analisis *Cluster* pada data pasca ATE dilakukan uji beda Manova. Hasil uji beda Manova modulasi imunitas antar kelompok-1 dan kelompok-2 didapatkan perbedaan bermakna (Wilks' Lambda, F hitung = 0,266, p= 0,026). Dengan demikian tindakan ATE dalam penelitian mendapatkan dua kelompok modulasi imunitas yang berbeda. Sedangkan hasil uji beda Manova antar imunitas pra dan pasca pada kelompok-1 (5 sampel) tidak didapatkan perbedaan (Wilks' Lambda, F hitung = 0,216, p = 0,334). Hasil uji beda Manova antar imunitas pra dan

pasca pada kelompok-2 (10 sampel) tidak didapatkan perbedaan (Wilks' Lambda, F hitung = 0,594, p = 0,259).

Hasil Analisis Diskriminan Modulasi Imunitas Pada Kedua Kelompok Hasil Cluster

Atas dasar adanya perbedaan modulasi imunitas pada kondisi pasca ATE, maka dilakukan analisis untuk mendapatkan variabel yang mempunyai kontribusi utama sebagai pembeda antara kedua kelompok modulasi imunitas. Hasil analisis diskriminan antara kelompok-1 dan kelompok-2 didapatkan neutrofil, IFN- γ dan IgG sebagai pembeda dengan kekuatan 100%. Dengan demikian dinamika modulasi imunitas biologis terhadap tindakan ATE atau hilangnya kondisi hipoksia terutama diperankan oleh neutrofil, IFN- γ dan IgG.

Hasil analisis diskriminan dapat dilihat pada tabel 5a di bawah ini.

Tabel 5a Hasil Analisis Diskriminan Modulasi Imunitas pada Kedua Kelompok

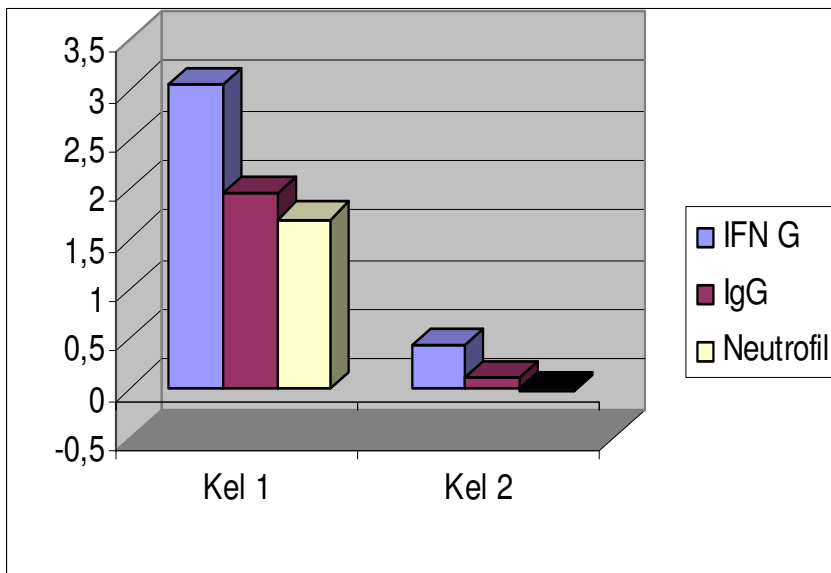
No	Variabel	Wilks' Lambda	
		F	Sig.
1.	IFN- γ	6,919	0,021
2.	IgG	6,840	0,010
3.	Neutrophil	10,144	0,002

Sedangkan besaran kontribusi antar variabel diskriminator dapat dilihat pada tabel 5b.

**Tabel 5b Besaran Kontribusi Antar Variabel
Diskriminator**

No	Variabel	Kelompok	
		1	2
1.	IFN- γ	3,0463	0,4331
2.	IgG	1,9663	0,1138
3.	Neutrophil	1,7036	-0,021

Adapun gambaran pola kontribusi peran ketiga variabel dalam modulasi imunitas akibat hilangnya kondisi hipoksia dapat dilihat pada gambar pola di bawah ini.



Gambar 2 Grafik Pola Modulasi Imunitas Akibat Pengaruh ATE

Atas dasar gambaran pola modulasi imunitas akibat ATE dan analisis uji beda Manova pada imunitas pra dan pasca masing-masing kelompok, maka perubahan imunitas akibat hilangnya hipoksia dapat memberikan modulasi imunitas terutama pada

kelompok-1 (5 sampel). Pada hasil pola modulasi imunitas kelompok-1 (5 sampel) menggambarkan adanya pemulihan aktivitas sel imunokompeten dengan hilangnya kondisi hipoksia. Pemulihan aktivitas sel imunokompeten terjadi baik pada Th1 maupun Th2. Pemulihan aktivitas tersebut dapat dilihat dari predominan sekresi IFN γ dan kontribusi neutrofil (modulasi imunitas *innate*). Sedangkan besarnya sekresi IgG mungkin juga disebabkan pemulihan aktivitas Th2, sehingga aktivitas limfosit B, khususnya sel plasma akan meningkat (modulasi imunitas adaptif). Namun demikian, fluktuasi IFN- γ juga dapat memodulasi limfosit B yang dapat meningkatkan sekresi IgG.

Pola modulasi imunitas pada kelompok-2 (10 sampel) adalah mirip dengan pola modulasi imunitas kelompok-1, namun kontribusi ketiga variabel (IFN γ , IgG dan neutrofil) belum sebesar modulasi imunitas kelompok-1. Dengan demikian dapat diasumsikan bahwa pola modulasi imunitas pada kelompok-2 adalah identik dengan imunitas sebelum tindakan ATE. Pola modulasi imunitas kelompok-2 tersebut juga dapat diasumsikan bahwa tindakan ATE dalam kurun waktu 2 minggu belum sepenuhnya memulihkan modulasi imunitas penderita ATKO.

PEMBAHASAN

Hadirin yang saya muliakan,

Penelitian saya bertujuan untuk mendapatkan pengaruh tindakan ATE terhadap modulasi imunitas pada anak dengan ATKO. Beberapa peneliti telah banyak melakukan pengukuran kondisi hipoksia pada ATKO, bahkan obstruksi jalan napas terberat dapat terjadi secara berulang pada saat tidur (Onal *et al*, 1986; Jensen *et al*, 1991; Salah *et al*, 2001). Salah satu peneliti sebelumnya mendapatkan bahwa pada orang normal yang sedang tidur dapat terjadi hambatan udara pernapasan akibat relaksasi otot daerah laring dan faring (Onal *et al*, 1986). Atas dasar beberapa fakta penelitian hipoksia pada ATKO tersebut, maka asumsi hipoksia didasarkan pada penelitian terdahulu (Spabis, 1994; Lamberg, 2001; Salah *et al*, 2001; Paradise *et al*, 2002). Hasil pengamatan dan analisis *grade* ATKO sampel didapatkan rasio A-N $\geq 0,72$ dan derajat tonsil T2-T3. Fakta tersebut dapat membantu asumsi kondisi obstruksi sebagai stresor pada penderita anak ATKO.

Dalam memenuhi tujuan penelitian juga diperlukan pengendalian variabel yang terkait atau yang dapat mempengaruhi modulasi imunitas yang disebut sebagai variabel moderator (Pudjirahardjo, 1993; Zainuddin, 2000). Adapun hasil analisis variabel moderator adalah seperti berikut ini; (1) status gisi yang diwakili variabel jumlah eritrosit, hemoglobin, total protein menunjukkan masih dalam batas garis *confidence limits* dan dalam batas normal, (2) fungsi hati yang atas dasar SGOT dan SGPT serta

albumin serum menunjukkan masih dalam batas garis *confidence limits* dan dalam batas normal, (3) fungsi ginjal yang diwakili kreatinin serum juga menunjukkan masih dalam batas garis *confidence limits* dan dalam batas normal. Sedangkan pengukuran hematokrit (Hct) diperlukan untuk mengakurasi kadar bahan dalam serum, khususnya untuk besaran variabel tergantung. Hasil uji beda Hct pada kondisi pra dan pasca ATE didapatkan perbedaan signifikan ($p < 0,05$). Dengan demikian kadar variabel tergantung dalam darah perlu dikoreksi dengan faktor Hct untuk langkah analisis data selanjutnya.

Sehubungan dengan kondisi hipoksia pra ATE dan hilangnya hipoksia akibat tindakan ATE dapat diuraikan berikut ini. Telah diketahui bahwa ATKO dapat menyebabkan kondisi hipoksia (Jensen *et al*, 1991; Salah *et al*, 2001). Gambaran morfologis yang dapat mendukung kondisi ATKO didasarkan pada rasio A-N. Derajat ATKO yang didasarkan atas rasio A-N juga dilakukan pengukuran dan pengujian. Hasil uji homogenitas rasio A-N didapatkan masih dalam batas garis *confidence limits*. Dengan demikian sampel penderita ATKO didapatkan kesamaan derajat obstruksi, sehingga kondisi tersebut dapat diasumsikan bahwa kondisi hipoksia penderita ATKO tidak didapatkan perbedaan. Atas dasar hasil analisis tersebut diatas, maka ATKO yang dapat menyebabkan kondisi hipoksia terutama pada malam hari pra ATE dapat diasumsikan sama. Dengan demikian modulasi imunitas pasca ATE juga dapat diasumsikan akibat kondisi hipoksia yang dihilangkan.

Sebelum dilakukan pengolahan data, maka seluruh data penelitian variabel tergantung dilakukan koreksi data. Koreksi terhadap data variabel tergantung tersebut dilakukan atas dasar hasil pemeriksaan hematokrit unit analisis darah tidak sama. Semua kadar variabel tergantung dalam pengukuran unit analisis darah tergantung kondisi jumlah pelarut yaitu plasma darah saat itu, apalagi kadar variabel tergantung bersatuan sangat rendah. Atas dasar kondisi tersebut, maka kadar atau data variabel tergantung perlu dilakukan koreksi (Setyawan, 1996). Koreksi dilakukan terhadap kadar hematokrit yang paling tinggi yaitu 39,2%. Dengan demikian data yang dianalisis telah terkoreksi hematokrit untuk data analisis selanjutnya.

Hasil analisis selanjutnya adalah analisis untuk memenuhi prasyarat analisis. Data awal seluruh variabel tergantung penelitian dilakukan uji homogenitas. Hasil analisis IIDN didapatkan masih dalam batas garis *confidence limits*. Hasil analisis uji tersebut menunjukkan bahwa data penelitian variabel tergantung pada kondisi awal dalam keadaan distribusi normal dan homogen. Atas dasar hasil analisis seluruh variabel status imun, maka sampel peserta dalam penelitian dalam kondisi homogen yang mempunyai distribusi data normal. Dengan demikian data tersebut memenuhi syarat untuk digunakan perhitungan statistik multivariat.

Dalam melihat perubahan imunitas akibat tindakan ATE, maka imunitas pasca ATE dilakukan analisis *cluster*. Hasil analisis *cluster* menunjukkan bahwa imunitas pasca ATE didapatkan dua kelompok (Wilks' Lambda, F hitung = 0,199 p = 0,017). Kelompok 1 terhimpun 5 sampel (post 1), sedangkan kelompok 2 terhimpun 10

sampel (post 2). Selanjutnya untuk menguji perbedaan imunitas pada kedua kelompok pasca ATE (post 1 dan post 2) dilakukan uji Manova. Uji Manova pada tahapan analisis penelitian ini didasarkan atas (1) penerapan konsep yang multivariat. Konsep analisis multivariat tersebut digunakan untuk asumsi imunitas dengan respons imunobiologis, (2) perbedaan imunitas antar kelompok terdiri atas pengukuran multivariabel yang meliputi; neutrofil, monosit, IFN- γ , IL-1 β , IL-10 dan IgG (Sharma, 1996). Hasil uji beda Manova pada kedua kelompok tersebut didapatkan perbedaan bermakna (Wilks' Lambda, F hitung = 0,266 p = 0,026). Hasil uji tersebut telah menguatkan, bahwa tindakan ATE dapat menimbulkan perubahan pada sistem imunitas (Paradise *et al*, 2003). Hasil uji tersebut juga memperkuat bahwa pada ATKO yang dapat menimbulkan kondisi hipoksia (Onal *et al*, 1986), terutama pada saat tidur (Jensen *et al*, 1991; Salah *et al*, 2001) yang dapat menurunkan respons imun (Ohga, 2003). Selanjutnya Paradise *et al* (2003) menyatakan bahwa pasca ATE dapat membangkitkan kembali respons imun. Dengan demikian tindakan ATE dalam penelitian yang menghasilkan dua kelompok imunitas telah mendukung hasil penelitian sebelumnya yang menyatakan bahwa tindakan ATE dapat memperbaiki respons imun. Secara mekanistik dapat diuraikan sebagai berikut:

(1) Tindakan ATE akan menghilangkan hipoksia, sebab pada kondisi hipoksia didapatkan penurunan baik jumlah maupun fungsional dari neutrofil, monosit, limfosit T, limfosit B (Klokker *et al*, 1993; Lahat *et al*, 2003). Sel imunokompeten tersebut sangat

peka terhadap kondisi hipoksia (Migone *et al*, 2001; Keel *et al*, 1997).

(2) Tindakan ATE yang menghilangkan hipoksia dapat meningkatkan atau memulihkan respons imun yang dicerminkan pada konsep Th1 dan Th2, sebaliknya pada kondisi hipoksia pada penelitian sebelumnya didapatkan penurunan sekresi imunoglobulin (Lardner, 2001).

Telah diketahui bahwa dalam sistem ketahanan tubuh imunologis seluler dan humoral selalu dijaga keseimbangan secara dinamis (Banz *et al*, 2002). Pada konsep Th, keseimbangan dilakukan oleh sel Th1 (seluler) dan Th2 (humoral) (Estaquier and Ameisen, 1997). Limfosit Th1 dan Th2 akan mengalami modulasi keseimbangan melalui mekanisme *signaling transduction* sitokin, hormonal dan polipeptida (Elenkov *et al*, 2000; Banz *et al*, 2002). Pada kondisi hipoksia dapat menurunkan fungsi dan aktivitas sel imunokompeten terutama limfosit, monosit dan neutrofil (Lahat *et al*, 2003). Hasil penelitian lain didapatkan bahwa keadaan hipoksia didapatkan penurunan sekresi IFN- γ dan IL-8 (Carta *et al*, 2001; Ohga *et al*, 2003). Pada gambar pola respons imun kelompok-1 dapat dianalisis bahwa tindakan ATE memulihkan aktifitas Th1. Pemulihan aktifitas Th1 tersebut dapat tercermin pada kontribusi IFN- γ yang sangat dominan dalam pola respons imun. Selain itu kontribusi neutrofil juga cukup besar dalam pola respons imun kelompok-1. Atas dasar kedua fenomena variabel tersebut dalam respons biologis sistem imun dapat diasumsikan bahwa hilangnya kondisi hipoksia dapat memulihkan aktifitas respons imun *innate*. (alami). Respons imun *innate* juga didasarkan atas peran IFN γ yang

dapat mendorong peningkatan aktifitas makrofag atau monosit (Sigel and Ron, 1994; Estaquier and Ameisen, 1997; Goldsby *et al*, 2000). Namun demikian gambaran pola respons imun pada kelompok-1 juga terjadi pemulihan aktifitas Th2. Pemulihan tersebut dapat dilihat pada hasil sekresi IgG oleh sel plasma yang juga cukup menonjol. Dengan demikian pola respons imun pada kelompok-1 menunjukkan modulasi imunitas baik *innate* (alami) maupun adaptif (humoral). Fenomena predominan respons imun *innate* (alami) dan respons imun seluler (Th1) mungkin diperlihatkan adanya peran IFN γ yang cukup dominan. Predominan kontribusi respons imun Th1 tersebut juga dapat menyebabkan lebih rendahnya respons imun Th2 akibat efek penekanan IFN γ . Peran Th1 dan Th2 lebih rendah pada kelompok-2 tersebut mungkin disebabkan karena respons imun pada monosit sudah mengalami apoptosis yang kronis pada kondisi ATKO atau hipoksia (Klokke *et al*, 1993; Shi *et al*, 1997; Lahat *et al*, 2003). Dalam menjaga keseimbangan antara Th2 dengan Th1, maka juga dapat berlangsung akibat peran predominan Th2 yang dicerminkan sekresi IgG dapat menekan Th1 dan monosit atau makrofag (Yeatman *et al*, 2000).

Pola respons imun pada kelompok-2 (10 sampel) terdapat kemiripan dengan pola respons imun kelompok-1, namun kontribusi ketiga variabel (IFN γ , IgG dan neutrofil) belum sebesar respons imun kelompok-1. Atas dasar data respons imun yang diperoleh, maka pola respons imun pada kelompok-2 dapat diasumsikan identik dengan imunitas pra ATE. Asumsi lain dapat dikatakan bahwa tindakan ATE pada respons imun kelompok-2 dalam kurun waktu 2 minggu belum sepenuhnya memulihkan respons imun penderita

ATKO. Penurunan aktifitas Th1 yang tercermin pada kontribusi sekresi IFN- γ dapat menurunkan aktifitas peran makrofag, monosit dan neutrofil akibat mengalami apoptosis yang kronis pada kondisi ATKO atau hipoksia (Klokke *et al*, 1993; Lahat *et al*, 2003).

Hasil beberapa penelitian pada sekali pemaparan hipoksia justru memberikan peningkatan neutrofil, monosit dan TNF (Klokke *et al*, 1993; Schimmer *et al*, 2001; Lahat *et al*, 2003). Penurunan aktifitas Th1 juga dapat ditelusuri melalui penurunan IFN- γ , sehingga menurunkan peran monosit (Klokke *et al*, 1993; Schimmer *et al*, 2001; Lahat *et al*, 2003), terutama pada kondisi hipoksia, sebaliknya peran predominan Th2 yang dicerminkan sekresi IgG dapat menekan monosit (Yeatman *et al*, 2000).

Modulasi keseimbangan Th1 dengan Th2 dapat terjadi melalui mekanisme perubahan perfusi yang mendadak dari kondisi hipoksia. Kondisi yang mendadak tersebut menyebabkan peningkatan aktifitas Th1 dan Th2 dilakukan melalui *signaling transduction* sitokin yang diberi istilah efek *withdrawl* (Lee *et al*, 1999; Migone *et al*, 2001). Akibat dari efek *withdrawl* tersebut, maka Th2 dapat mensekresi IL-10 dan IL-4. Peningkatan sekresi IL-4 dapat memodulasi sekresi IgG, sedangkan sekresi IL-10 dapat digunakan untuk regulasi aktivitas Th1 dan monosit. Mekanisme regulasi penurunan pada Th1 dan monosit dapat melalui proses apoptosis (Lee, 1999; Goldsby, 2000; Yeatman *et al*, 2000). Dengan demikian dominasi Th2 tersebut menyebabkan kecenderungan penekanan pada Th1 melalui peningkatan sekresi IL-10 (Keel *et al*, 1997; Wurster *et al*, 2002; Doseff *et al*, 2003). Peran predominan

IL-4 yang dapat memodulasi apoptosis Th1 telah diketahui dapat berantagonistik dengan IL-1 β yang disekresi Th1 (Poe *et al*, 1997; Doseff *et al*, 2003).

Hadirin yang saya muliakan,

Dalam penelitian ini masih banyak didapatkan kendala penelitian selain pada dukungan rancangan penelitian. Kendala rancangan penelitian disebabkan faktor utama yang menyangkut sampel penelitian. Kendala selanjutnya meliputi:

1. Dalam penelitian ini menggunakan rancangan penelitian *Retrospective Cohort*. Penggunaan rancangan tersebut pada kasus ATE dengan ATKO penderita anak banyak kendala. Beberapa kendala tersebut antara lain meliputi: A. Kesukaran cara untuk mendapatkan sampel penelitian yang memenuhi kriteria. Pencermatan kriteria sampel ditujukan pada konsep psikoneuroimunologis yang digunakan dalam penelitian, sebab konsep penelitian tersebut sangat peka terhadap perbedaan kondisi tubuh manusia. B. Pada kasus ATKO tidak semua orang tua menyetujui untuk dilakukan ATE, sehingga dapat terjadi *drop out* atau dengan menunda operasi dalam kurun waktu yang tidak dapat ditentukan. C. Kontrol sukar didapatkan, hal tersebut mengingat tidak etis bahwa secara medis harus dioperasi, tetapi penderita ditelantarkan. Tingkat kesukaran operasional tersebut diatas dapat disiasati dengan rancangan penelitian *Retrospective cohort*, yang tanpa menggunakan kelompok kontrol.
2. Sehubungan dengan modulasi imunitas yang diiharapkan dilakukan dalam waktu yang cukup pendek (dua minggu). Begitu

juga waktu observasi yang dilakukan hanya dilakukan sekali yaitu 2 minggu pasca operasi (De Weese, 1982; Ranidewi, 1995), sedangkan perkembangan kondisi respons imun selanjutnya tidak dilakukan.

3. Selain kendala penelitian tersebut diatas, maka kekurangan dalam penelitian ini adalah yang menyangkut pengamatan kondisi fisik umum penderita pasca ATE. Kondisi fisik penderita ATKO pasca ATE hanya didasarkan pada kesan umum. Dalam penelitian ini tidak dilakukan pemeriksaan kondisi fisik secara laboratoris pada saat pasca ATE, misalnya kadar hemoglobin, eritrosit, faal hati dan faal ginjal.

SIMPULAN DAN SARAN

Tindakan ATE pada anak dengan ATKO dapat dihasilkan beberapa simpulan berikut :

1. Imunitas pasca ATE pada anak dengan ATKO didapatkan dua kelompok imunitas yang berbeda.
2. Tindakan ATE mendapatkan tiga variabel pembeda (IFN- γ , IgG dan neutrofil) dalam modulasi imunitas imunobiologik antar kelompok imunitas pasca ATE pada anak dengan ATKO.
3. Tindakan ATE dapat memulihkan modulasi imunitas seluler (Th1) dan humoral (Th2) akibat kondisi hipoksi yang kronis, namun sebagian sampel belum mengalami perbaikan modulasi dalam kurun waktu dua minggu pasca ATE.
4. Peningkatan kontribusi IFN- γ pada modulasi imunitas (sel neutrofil dan limfosit B) pasca ATE pada ATKO merupakan dasar pendekatan psikoneuroimunologi.

Atas dasar berbagai kendala dalam penelitian ini, maka pengaruh tindakan ATE pada penderita ATKO masih perlu dilakukan kajian lebih lanjut. Kajian serupa perlu dilakukan sebagai dasar pengelolaan penderita ATKO di masa mendatang.

UCAPAN TERIMA KASIH

Hadirin yang saya muliakan,

Perkenankanlah sebelum mengakhiri pidato pengukuhan ini, saya menyampaikan rasa syukur ke hadirat Allah subhanahuwata'ala, atas segala tuntunan dalam menjalani kehidupan, kekuatan iman dan kesabaran , serta limpahan rahmat dan karunia-Nya, sampai mendapat kepercayaan menerima jabatan akademik Guru Besar. Keberadaan saya disini bukan atas kehendak saya semata, namun karena kehendak dan ijin Allah subhanahuwata'ala. Teriring doa semoga Allah subhanahuwata'ala selalu memberi petunjuk dan mengingatkan saya , bahwa jabatan Guru Besar yang saya terima ini adalah suatu amanah yang kelak harus saya pertanggung jawabkan dihadapan-Nya.

Pada kesempatan ini perkenankanlah saya menyampaikan rasa hormat dan terima kasih setulus-tulusnya kepada :

Pemerintah Republik Indonesia dan Menteri Pendidikan Nasional atas kepercayaan yang diberikan kepada saya untuk memangku jabatan akademik sebagai Guru Besar di lingkungan Fakultas Kedokteran Universitas Sebelas Maret (UNS).

Rektor UNS, Prof. Dr. Dr. Moch Syamsulhadi, Sp.KJ, mantan Rektor UNS, Prof. Drs. Haris Mudjiman , MA,PhD, Sekretaris Senat UNS, Prof. Dr. Sunardi Drs. MSc, para anggota Senat Universitas, Dekan Fakultas Kedokteran UNS, Dr. dr. AA. Subiyanto, MS., dan anggota Senat Fakultas, saya sampaikan ucapan terima kasih atas persetujuan dan kesediaan pengangkatan saya sebagai Guru Besar dan menerima saya di lingkungan Senat UNS.

Khusus Prof. Drs. Anton Sukarno MPd, saya ucapkan terima kasih atas segala bantuan , dorongan dan doanya.

Almamater tercinta, UNS, saya berjanji menjaga nama Almamater dan berdharma bakti serta terus berupaya mengharumkan namamu.

Mantan Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Gadjah Mada (UGM) Prof. dr. Suwasono (almarhum) , beserta seluruh Staf Pengajar dan Staf Administrasi, saya ucapkan banyak terima kasih atas kesempatan untuk menyelesaikan pendidikan dokter.

Prof. Dr .dr . H. Soewito Sp.THT(K), Prof. Dr. dr. H. Soenarto Sastrowijoto Sp. THT(K), dr. IGM Tjakra, Sp THT(K) dan seluruh Staf Ilmu Penyakit Telinga Hidung Tenggorok Fakultas Kedokteran UGM sebagai guru-guru saya, beliau telah mendidik saya mendapatkan keahlian bidang Ilmu Penyakit Telinga, Hidung, Tenggorok.

Prof. Dr. dr. H. Soedijono Tirtowidardjo, Sp THT(K) , sebagai Promotor dan Prof. Dr. dr. J.B. Suparyatmo, Sp PK sebagai Ko-Promotor I , Prof. Dr. dr. Suhartono Taat Putra, MS sebagai Ko-Promotor II , yang telah membimbing, memberikan semangat dan dorongan serta mengarahkan dari awal hingga selesainya disertasi saya.

Prof. Dr. Marsetyawan HNE Soesatyo, MSc, PhD, guru besar bidang Imunologi dan Histologi Fakultas Kedokteran UGM , yang banyak membimbing saya dalam bidang imunologi pada disertasi saya.

Dr. dr. Sunarko Setyawan, MS selaku dosen mata kuliah Fisiologi Respirasi, atas petunjuk dan bantuan dalam menyelesaikan penelitian sehingga disertasi saya dapat diselesaikan.

Dr. dr. H.Widodo Ario Kentjono,SpTHT, Dr. Drs, I. Ketut Sudiana, Msi, Dr. drg. Latief Mooduto, MS, yang telah memberi masukan dan dr. J.B. Prasodjo Sp. Rad., yang telah membantu pemeriksaan radiologi pada penelitian disertasi saya.

Semua rekan di laboratorium GRAMIK FK Unair-RSU dr. Soetomo yang telah membantu menyelesaikan penelitian saya.

Rektor UNS Dr. dr. Much. Syamsulhadi ,Sp KJ, Dekan Fakultas Kedokteran UNS Dr. dr. A. A. Subiyanto, MS, dan Direktur Rumah Sakit Umum Daerah (RSUD) dr Moewardi-Surakarta dr. Mardiyatmo, Sp. Rad atas perkenan kepada saya untuk mengikuti pendidikan Program Doktor di Program Pascasarjana Universitas Airlangga Surabaya. Untuk selanjutnya mendapat gelar akademik Guru Besar.

Dr. H. Sutomo Sudono, Sp. THT selaku kepala Bagian / SMF THT Fakultas Kedokteran UNS/ RSUD dr. Moewardi , serta para teman sejawat dr. H. KRHT Djoko Sindhu Sakti Sp. THT, MBA, MARS, M.Si, dr. Bambang Suratman, Sp THT, dr. H. Hendratno Sp. THT, dr. Sudargo, Sp. THT, dr. Burhan Alamsyah , dr. H. Sudarman, Sp. THT, dr. Chairul Hamzah, Sp. THT, dr. Made Setiamika, Sp. THT, serta para perawat dan staf Administrasi Bagian/ SMF THT Fakultas Kedokteran UNS/ RSUD dr. Moewardi saya ucapkan terima kasih atas kerjasamanya selama ini. Sehingga saya dapat menyelesaikan program doktor dan mendapatkan jabatan akademik sebagai Guru Besar.

Laboratorium dan SMF Patologi Klinik Fakultas Kedokteran UNS - RSUD dr. Moewardi Surakarta, Laboratorium Prodia Solo dan Jakarta, dengan seluruh staf yang telah banyak membantu pengambilan sampel penelitian , pemesanan reagen sampai dengan pemeriksaan.

Semua anak penderita Adenotonsilitis kronis obstruktif dan orang tuanya, karena kesediaan dalam berperan aktif pada penelitian saya . Atas ijin orang tua tersebut maka penelitian saya dapat dilaksanakan.

Khusus Ibu Sam Soemardjan Praptosantoso, guru Sekolah Rakyat saya, dan semua guru saya sejak dari Sekolah Rakyat (Sekolah Dasar) hingga ke Perguruan Tinggi yang telah banyak memberikan bekal ilmu pengetahuan dan penalaran kepada saya, sehingga akhirnya saya dapat menyelesaikan pendidikan Program Doktor di Program Pascasarjana Universitas Airlangga dan diangkat sebagai Guru Besar.

Kedua orang tua saya almarhum Bapak Mudjijo -Ibu Wagilah (Suwitohardjo) dan kedua mertua almarhum saya Bapak-Sujitno – Ibu Karinah (Wignyowiryono) yang senantiasa menekankan kepentingan pendidikan agar kelak dapat menjadi orang yang berbudi luhur, berguna untuk nusa, bangsa maupun agama. Hanya karena berkat doa beliau, saya Insya Allah kelak menjadi orang yang seperti didambakan. Semoga arwah beliau memperoleh tempat yang layak di sisi-Nya. Amien.

Semua kakak saya, Kel. Drs. Mochamad Koyi , Kel. Drs.Budi Martoyo (almarhum) dan semua adik saya, Kel. M. Muhardjono, Sudiadi, Kel. Suhartono, Kel. Ir. Agus Wahyudi ., Kel. Hj. Sri Hariyani, Kel. Drs. Fifik N. Indriyanto, Kel. Ir. Maryoto , atas dorongan dan doa sehingga saya dapat menyelesaikan disertasi saya dan mendapatkan jabatan Guru Besar.

Isteri saya yang tercinta, Sri Mulyani BSc yang telah mendampingi saya selama 29 tahun dalam suasana suka dan duka, khususnya dalam beberapa tahun terakhir, yang dengan setia dan ikhlas, tanpa menghiraukan kepentingan sendiri, selalu mendorong dan membantu dalam menyelesaikan pendidikan saya, sehingga saya dipercaya menjadi Guru Besar.

Semua anak saya: dr.Vicky Eko Nurcahyo Hariyadi, drg. Martha Leonora Dwi Ira Yunita, Taufani Dewi Vitriana Tri Lestari, Andy Rahmato Catur Nugroho Adi, anak asuh saya Giyarni karena

dorongan dan doamu semua, sehingga saya diangkat menjadi Guru Besar.

Semua pihak dan handai taulan serta para teman sejawat yang tidak dapat saya sebutkan satu-persatu yang telah membantu, mendorong dan memberi doa restu sehingga saya berhasil meraih gelar Guru Besar, saya sekeluarga mengucapkan terima kasih.

Akhirnya, kepada Panitia Pengukuhan Guru Besar yang telah mempersiapkan acara ini dengan baik, para wartawan surat kabar, majalah, radio dan TV saya sampaikan penghargaan yang setinggi-tingginya. Kepada hadirin yang telah meluangkan waktu yang berharga dan dengan sabar mengikuti upacara ini saya mengucapkan banyak terima kasih dan mohon maaf apabila ada tutur kata yang kurang berkenan. Semoga Allah SWT selalu berkenan melimpahkan taufiq, rahmat dan hidayah-Nya kepada kita semua. Amien.

Wassalamu'alaikum warahmatullahi wabarakatuh.

DAFTAR PUSTAKA

- Adams GL, 1997. Boeis : Buku Ajar Penyakit THT (Boeis fundamental of Otolaryngology). Alih bahasa : Caroline Wijaya. Editor: Harjanto Efendi. Ed-6, Jakarta: EGC, hal: 320-55.
- Albert D, 1997. Nasal Obstruction and Rhinorrhoea in infants and children. Paediatric Otolaryngology in Scott-Brown's Otolaryngology : Kerr AG (Edit) 6th edition. Butterworth Heinemann. Oxford, Boston, Johannesburg, Melbourne, New Delhi, Singapore, pp 171-86.
- Anonim, Radang Tonsil perlu operasi? Konsultasi Kesehatan. Solopos, Minggu 26-12-04.
- Battistini A, Siepe F, Marvasi R, 1998. The tonsils and adenoids as a site of infection and the cause of obstruction. *Pediatr Med Chir* Jul-Aug 20(4). pp 237-47.
- Banz A, Pontoux C, Papiernik M, 2002. Modulation of Fas-Dependent Apoptosis: A Dynamic Process Controlling Both the Persistence and Death of CD4 Regulatory T Cells and Effector T Cells. *Journal of Immunology* (169): 750-7 (abstract).
- Bicknell PG, 1994. Role of adenotonsillectomy in the management of pediatric ear, nose and throat infections. *Pediatr Infect Dis J* Ja; 13 (1 Suppl 1): S 75-8; discussion S78-9.
- Carta L, Pastorino S, Melillo G, Bosco MC, Massazza S, Varesio L, 2001. Engineering of Macrophages to Produce IFN in Response to Hypoxia. *The Journal of Immunology* (166): 5374-80 (abstract).
- Cowan DL, Hibbert J, 1997. Tonsil and adenoid. Paediatric Otolaryngology Adams DA, Cinnamon MJ, (Edit). Scott-

Brown's Otolaryngology, 6th edition. Butterworth Heinemann. pp 6/18/1-6/18/15.

De Weese DD, Saunders WH, 1982. The Tonsils and Adenoids. Textbook Of Otolaryngology 6th edition. The CV Mosby Company. St Louis Toronto, London, pp 65-76.

Doseff A, Baker JH, Bourgeois TA, Wewers MD, 2003. IL-4-induced apoptosis entails caspase activation and suppression of ERK phosphorylation. Am J of Respir Cell Mol Biol. (abstract).

Eike AM, Jorgensen BG, 1994. Hypertrophic tonsil as a cause of hypoxia and growth stagnation. Ugeske- Laeger 156 (22), pp 3328-9.

Elenkov IJ, Chrousos GP and Wilder RL, 2000. Neuroendocrine Regulation of IL-12 and TNF-alpha/IL-10 Balance: Clinical Implications. Sciences 917: 94-105.

Erisen L, Basut O, Coskun H, Tezel I, HizalanI, Onart S, 1999. Evaluation of the Adenotonsillectomy Cases and the Indications. IV International Symposium on Tonsils and Adenoids. Ghent, Belgium, 2-5 November 1999. Final Programme and Abstracts, p 26.

Estaquier J, Ameisen JC, 1997. A Role for T-Helper Type-1 and Type-2 Cytokines in the Regulation of Human Monocyte Apoptosis. Blood 90 (4), pp 1618-25 (abstract).

Franz C, Mennicken U. 1977. Chronic tonsillar hipertrophi as a cause of cor pulmonale, pulmonale oedema and hypersomnia in children. Dtsch Med Wochenschr 102 (31), pp 1120-3.

Friday GA, Paradise JL, Rabin BS, Colborn DK, Taylor FH, 1992. Serum immunoglobulin changes in relation to tonsil and adenoid surgery. Ann allergy 69(3), pp 225-30.

- Goldsby RA, Kindt TJ, Osborne BA, 2000. Immunology. New York: WH Freeman and Company, pp 307-11.
- Goodman RS, Goodman M, Gootman N, Cohen H, 1976. Cardiac and pulmonary failure secondary to adenotonsillar hypertrophy. Laryngoscope 86 (9), pp 1367 – 74.
- Harrington R, 1978. Tonsillar hypertrophy and chronic hypoxia. Med J Aust 2 (5), pp 175-7.
- Hempel SI, Monick MM, Hunninghake GW, 1996. Effect of hypoxia on release of IL-1 and TNF by human alveolar macrophages. American Journal of Respiratory Cell & Molecular Biology. 14, pp 170-6.
- Hulley SB, Feigal D, Martin M, Cumming SR, 1988. Designing New Study :IV. Experiments in Designing Clinical Research An Epidemiologic Approach by Hulley SB, Cumming SR. Williams & Wilkins, pp 65-8, 215.
- Ishizuka Y, Terashima K, Imamura Y, 1997. Effect of tonsillectomy in children with obstructive sleep apnea syndrome. XVI World Congress of Otorhinolaryngology Head and Neck surgery. Sydney Australia. 2-7 March.
- Jensen PF, Kristensen S, Juul A, Johannessen NW, 1991. Episodic Nocturnal Hypoxia and Nasal Packs. Clin. Otolaryngol, 16(5): 433-5 (abstract).
- Keel M, Ungethüm U, Steckholzer U, Niederer, Hartung T, Trentz O, Ertel W, 1997. IL-10 counterregulates Proinflammatory Cytokine-Induced inhibition of Neutrophil Apoptosis During Severe Sepsis. Blood 90 (9): 3356 (abstract).
- Klokke M, Kharazmi A, Galbo H, Bygbjerg I, Pedersen BK, 1993. Influence of in vivo hypobaric hypoxia on function of lymphocytes, neutrocytes, natural killer cells and cytokines. J Appl Physiol 74: 1100-6 (abstract).

- Lahat N, Rahat MA, Ballan M, Cerem LW, Engelmayer M, Bitterman H, 2003. Hypoxia reduces CD80 expression on monocytes but enhances their LPS-stimulated TNF secretion. *Journal of Leukocyte Biology* (abstract).
- Lamberg L, 2001. Role of Sleep Disorders In ADHD Explored. *Psychiatric News*. Vol: 36, pp 21-2.
- Lardner A, 2001. The effects of extracellular pH on immune function. *Journal of Leukocyte Biology* (69): 522-30.
- Lee SF, Huang HM, Chao JR, Lin S, Yen HFY, 1999. Growth Factors and Cytokines Play an Important Role in Supporting Cellular viability of Various Tissues during Development due to Their ability to Suppress. *Molecular and Cellular Biology* 19 (11), pp 7339-409 (abstract).
- Litman RS, Kottra JA, Berkowitz RJ Ward DS. 1998. Upper airway obstruction during midazolam/nitrous oxide sedation in children with enlarged tonsils. *Pediatr Dent* 20 (5), pp 318-20.
- Migone TS, Humbert M, Rascle A, sanden D, Andrea AD, Johnston JA, 2001. The deubiquitinating enzyme DUB-2 prolongs cytokine-induced signal transducers and activators of transcription activation and suppresses apoptosis following cytokine withdrawal. *Blood* 15, pp 1935-41.
- Ohga E, Tomita T, Wada H, Yamamoto H, Nagase T, Ouchi Y, 2003. Effects of obstructive sleep apnea on circulating ICAM-1, IL-8 and MCP-1. *J Appl Physiol* 94: 179-84 (abstract).
- Onal E, Burrows L, Hart RH, Lopata M, 1986. Induction of Periodic Breathing During Sleep Causes Upper Airway Obstruction in Humans. *J Appl Physiol* 61: 1438-43 (abstract).
- Paradise J, Bluestone CD, Colborn KD, Bernard BS, Rockette HE, Lasky MK, 2002. Tonsillectomy and Adenotonsillectomy for

Recurrent Throat Infection in Moderately Affected Children. *Pediatrics*. 110 (1) pp 7-15 (abstract).

Paradise J, Bluestone CD, Colborn KD, Bernard BS, Rockette HE, Lasky MK, 2003. Tonsillectomy and Adenotonsillectomy Showed Modest Benefits in Children Moderately affected with Recurrent Throat Infection. *Evidence-Based Medicine* 8:25.

Paulussen C, Claes J, Claes G, Jerissen M, 2000. Adenoids and tonsils, indications for surgery and immunological consequences of surgery. *Acta Otorhinolaryngol Belg*. 54 (3), pp 403-8.

Poe JC, Wagner DH, Miller RW, Stoutr RD, Suttles J, 1997. IL-4 and IL-10 modulation of CD40-mediated signaling of monocyte IL-1 β synthesis and rescue from apoptosis. *Journal of immunology* (159): 846-52 (abstract).

Prusek W, Mohgoub MK, Podwysocka M, Wiczoek E, 1991. Circulating immune complexes in Waldeyer's ring hypertrophy. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz)* 39(1-2), pp 61-6.

Pudjirahardjo WJ, 1993. Penentuan Sampel. Dalam: Poerwadi T, Joesoef AA, Widjaja L (Eds). *Metode Penelitian dan Statistik Terapan*. Edisi I, Surabaya: Airlangga University Press, hal : 49-58.

Putra ST, 1999. Perkembangan Paradigma dan Konsep Psikoneuroimunologi. Workshop Psikoneuroimunologi 25 – 26 September 1999. Gramik, Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga.

Ranidewi AAAM, 1995. Rasio Adenoid-Nasofaring sebagai sarana penunjang diagnosis adenoiditis kronis obstruktif. Karya akhir untuk ijazah keahlian. Lab/UPF THT Fak. Kedokteran Unair/RSUD Dr. Sutomo Surabaya.

RSUD dr Moewardi-Surakarta, 2002. Laporan Tahunan Bagian/SMF THT tahun 2002.

Salah EB, Taylor A, Ford R, Siddiqi S, Badr S, 2001. Long-term Facilitation in Obstructive Sleep Apnea Patients During NREM Sleep. *J Appl Physiol* 91: 2751-7.

Schimmer BB, Schimmer RC, Madjdpour C, Bonvini JM, Pasch T, Ward PA, 2001. Hypoxia Mediates Increased Neutrophil and Macrophage Adhesiveness to Alveolar Epithelial Cells. *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol* (25): 780-7 (abstract).

Setyawan S, 1996. Pengaruh Latihan Fisik Aerobik dan Aerobik terhadap Respons Ketahanan Tubuh. Suatu pendekatan Psikoneuroimunologik. Disertasi. Pascasarjana Unair Surabaya.

Sharma S, 1996. *Applied Multivariate Techniques*. New York: John Wiley and Sons, Inc., pp 1-12, 185-235, 271-342.

Shi Y, Wang R, Sharma A, Gao C, Collins M, Penn, Mills GB, 1997. Dissociation of Cytokine Signals For Proliferation and Apoptosis. *Journal of Immunology* 159: 5318-28 (abstract).

Sigel LH and Ron Y, 1994. *Immunology and Inflammation Basic Mechanisms and Clinical Consequences*, New York: McGraw-Hill Inc, pp 142-3, 188-99.

Skevas A, Karamberis S, Barlamis G, Sklavounou-Tsoyrouktsoglou S, 1978. Cor pulmonale due to upper airway obstruction by hypertrophied tonsil and adenoids. *Laryngol Rhinol Otol* 57 (9), pp 804-7.

Spabis J, 1994. Sleepless Nights: Obstructive Sleep Apnea in The Pediatric Patient. *Pediatr Nurs* 20(5): 469-72 (abstract).

Suen JS, Arnold JE, Brooks LJ, 1995. Adenotomylectomy for Treatment of Obstructive Sleep Apnea in Children. *Arch Otolaryngol Head and Neck Surg*. 121. May, pp 525-30.

- Van Someren VH, Hibbert, Stothers JK, Kyme MC, Morrison GA, 1990. Identification of hypoxaemia in children having tonsillectomy and adenoidectomy. Clin Otolaryngol 15 (3), pp 263-71.
- Wuster AL, Rodgers VL, White MF, Rothstein TL, Grusby MJ, 2002. IL-4-mediated Protection of Primary B Cells from Apoptosis through Stat6-dependent Up-regulation of Bcl-xL. J Biol Chem (277): 27169-75.
- Yeatman CF, Jacobs-Helberb SM, Mirmonsefa P, Gillespiea SR, Boutona LA, Collinsa HA, Sawyerb ST, Shelburnea CP, Ryana JJ, 2000. Combined Stimulation with the T Helper Cell Type 2 Cytokines Interleukin (IL)-4 and IL-10 Induces Mouse Mast Cell Apoptosis. The Journal of Experimental Medicine 192 (8): 1093-104 (abstract).
- Zainuddin M, 2000. Metodologi Penelitian. Surabaya, hal : 35-6.

RIWAYAT HIDUP

1. Nama : Prof. Dr. dr. MUHARDJO, DHA, Sp.THT
2. NIP/ KARPEG : 030 124 167/ A.522599
3. Tempat Tgl Lahir : Yogyakarta, 3 Agustus 1940
4. Alamat : Jl. Yudistira No. 25 Solo 57155.
5. Ayah : Mudjijo.
6. Ibu : Wagilah.
7. Isteri : Sri Mulyani BSc.
8. Anak : dr. Vicky Eko Nurcahyo Hariyadi.
drg. Martha Leonora Dwi Ira Yunita.
Taufani Dewi Vitriana Tri Lestari.
Andy Rahmato Catur Nugroho Adi.
9. Agama : Islam.
10. Pangkat/Jabatan : Pembina Tingkat I / IV B / Guru Besar.

Riwayat Pendidikan

1. Sekolah Dasar : SR Keputran III Yogyakarta, 1948 – 1955.
2. Sekolah Menengah Pertama: SMP Negeri III Yogyakarta, 1955 – 1958.
3. Sekolah Menengah Atas : SMA Negeri IVB Yogyakarta, 1958 – 1961.
4. Fakultas Kedokteran : Universitas Gadjah Mada Yogyakarta, 1961 – 1972.
5. Diploma in Health Administration : University of New South Wales, Sydney Australia, 1975 – 1976

6. Pendidikan dokter Spesialis : Spesialis Telinga Hidung Tenggorok
Kedokteran Universitas Gadjah Mada
,1979 – 1983.
7. Pendidikan S3 : Program Doktor Pascasarjana
Universitas Airlangga Surabaya, 1978
– 2003.

Riwayat Pekerjaan- Jabatan

1. Tahun 1972 :Asisten / Dosen Parasitologi Fak.
Kedokteran PTPN Veteran
Surakarta
2. Tahun 1976 :Kepala Bagian Parasitologi Fak.
Kedokteran UNS
3. Tahun 1976 Dosen Parasitologi Fak. Kedokteran
UNS
4. Tahun 1984 Dosen THT Fak. Kedokteran UNS
5. Tahun 1987 Pembantu Dekan II (Adm. & Keu)
6. Tahun 1994 Kepala Bagian / SMF THT
Fak.Kedokteran UNS
7. Tahun 1999 KPS Program Pendidikan Spesialis I
THT
8. Tahun 2004 Guru Besar Ilmu Penyakit Telinga
Hidung Tenggorok – 1 Oktober 2004.

Jabatan fungsional : - Pengajar bidang Rinologi / Alergi

S1 THT Fak. Kedokteran UNS

sejak tahun 1983 sampai sekarang.

- Pengajar bidang Rinologi / Alergi
PPDS 1 THT Fak. Kedokteran UNS
sejak 1998 sampai sekarang.

Tanda Penghargaan :

Tahun 2002 : Piagam Tanda Kehormatan
Satyalancana Karya Satya 30 tahun,
Presiden Republik Indonesia.

Kursus/ Pelatihan yang pernah diikuti sehubungan dengan bidang Ilmu THT.

1. Kursus Imunologi / Rinologi , Nippon Medical School Tokyo, Jepang 1991.
2. Functional Endoscopic Sinus Surgery Course, THT FK. UI, 1995.
3. Kursus Bedah Sinus Endoskopi Fungsional (BSEF), Perhati Cab. JawaTimur Selatan, 1996
4. Functional Corrective Nasal Surgery, 15 th International Course. Utrech, Belanda, 1997.
5. Simposium “Sinusitis dan Penatalaksanaanya” FK. Undip, 1997.
6. Simposium “ Penanggulangan Tuli Total dengan Implantasi `Koklea “ FK UI, 1997
7. Simposium “ Penatalaksanaan Gangguan Pendengaran dan Demo Operasi Timpanoplasti “ FK UNS , 2000.
8. Simposium “ Batuk Kronis Berulang “ FK UNS, 2002.
9. Seminar “ Pendidikan Anak Tuna Rungu Usia Pra Sekolah “ FK Unair, 2003
10. Simposium Deteksi dini ketulian dan Demo pemeriksaan BERA. Sept 2004. Surakarta.

Karya Ilmiah.

No. Tahun

1. 1983 : Tumor Neurogenik Leher, Konas VII Perhati Surabaya.
2. 1983 : Liquorhoe cairan cerebrospinal pada mastoidektomi, Otorhinolaryngologica Indonesiana.
3. 1993 :RhinoLOGY, Buku Pegangan Kuliah, UNS Press.
4. 1997 : Penatalaksanaan Kegawatdaruratan di IGD, Simp. Sumpah Dokter Periode 120 FK UNS.
5. 2001 :Kualitas hidup penderita Rinitis alergi, Simp. Sumpah Dokter 138 FK UNS.
6. 2002 : Nasal Tuberculosis, Konggres THT ASEAN, Bali.
7. 2003 : Peningkatan Modulasi Imunitas Pasca Adenotonsilektomi pada anak dengan Adenotonsilitis kronis obstruktif (Disertasi) Pascasarjana Unair.
8. 2003 : POST-ADENOTONSILLECTOMY MONOCYTE MODULATION IN CHILDREN WITH OBSTRUCTIVE CHRONIC ADENOTONSILLITIS , Folia Medica Indonesiana, Vol. 39 No2. April- June
9. 2003 : POST-ADENOTONSILLECTOMY MODULATION OF IMMUNE RESPONSE IN CHILDREN WITH OBSTRUCTIVE CHRONIC ADENOTONSILLITIS , Folia Medica Indonesiana, Vol. 39 No23 July –September .

10. 2004 :Hubungan Pemulihan Imunitas dengan Perbaikan Gejala Klinis pada PascaTindakan ATE Penderita ATKO (Suatu pendekatan Psikoneuroimunologi) Oto Rhino Laryngologica Indonesiana Vol. XXXIV No. 1 & 2 .
11. 2004 : New Guideline to treatment of Allergic Rhinitis (Peralmoni) Solo.
12. 2004 : Post- Adenotonsillectomy Increase of IgG and IFN – γ in Children with Obstructive chronic Adenotonsillitis.

3 rd International Eijkman Symposium. Yogyakarta – Indonesia. October, 1-3.

Jabatan di lingkungan UNS :

1.Ketua Program Studi Pendidikan Dokter Spesialis THT FK UNS.

Keanggotaan :

1. Ikatan Dokter Indonesia (IDI)
2. Perhimpunan Dokter Spesialis THT (Perhati).
3. Perhimpunan Alergi Imunologi (Peralmoni).
4. Ikatan Dokter Patobiologi.

